

Morbus Castleman

„Eine seltene Erkrankung“

Prof. Dr. Kai Hübel

15. Februar 2023



UNIKLINIK
KÖLN

Sie sind hier: [Was tut ACHSE](#) [Öffentlichkeit schaffen](#) [Tag der Seltenen Erkrankungen](#)

Interessen vertreten

Die Selbsthilfe stärken

Betroffene & Angehörige unterstützen

> Öffentlichkeit schaffen

> Tag der Seltenen Erkrankungen

> Rare Disease Day 2023

Ausstellung "Selten allein"

Aktionen 2023

Fotoausstellung WAISEN DER MEDIZIN

Informationen verbessern

Ärzte & Therapeuten vernetzen

Forschung vorantreiben

Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit SE (NAMSE)

ACHSE-Projekte Überblick



Tag der Seltenen Erkrankungen 2023 - Selten sind Viele

Bunt, bunter, am buntesten - Teilt eure Farben gemeinsam weltweit, denn SELTEN SIND VIELE.

Am 28.02.2023 ist Rare Disease Day, der internationale Tag der Seltenen Erkrankungen. Menschen mit Seltenen Erkrankungen kämpfen wieder geballt um mehr Sichtbarkeit. Machen Sie mit, denn die Anliegen der Betroffenen müssen gehört werden. 300 Millionen Menschen weltweit sind betroffen. SELTEN SIND VIELE lautet daher erneut das Motto. Gemeinsam schaffen wir - Betroffene und Unterstützerinnen wie Unterstützer - Aufmerksamkeit für Seltene Erkrankungen, die Betroffenen und ihre Angehörigen.

Pink, Blau, Grün und Lila sind die Farben des Rare Disease Day



Erinnerung an den Rare Disease Day 2022

Ob Zimmer, Fenster, Fahrrad, Büro - Fassade, Garten, Baum... ob mit bunten Lichterketten oder Taschenlampen und Filtern -

Ausstellung in Einkaufsbahnhöfen



Mach mit Deiner Kunst

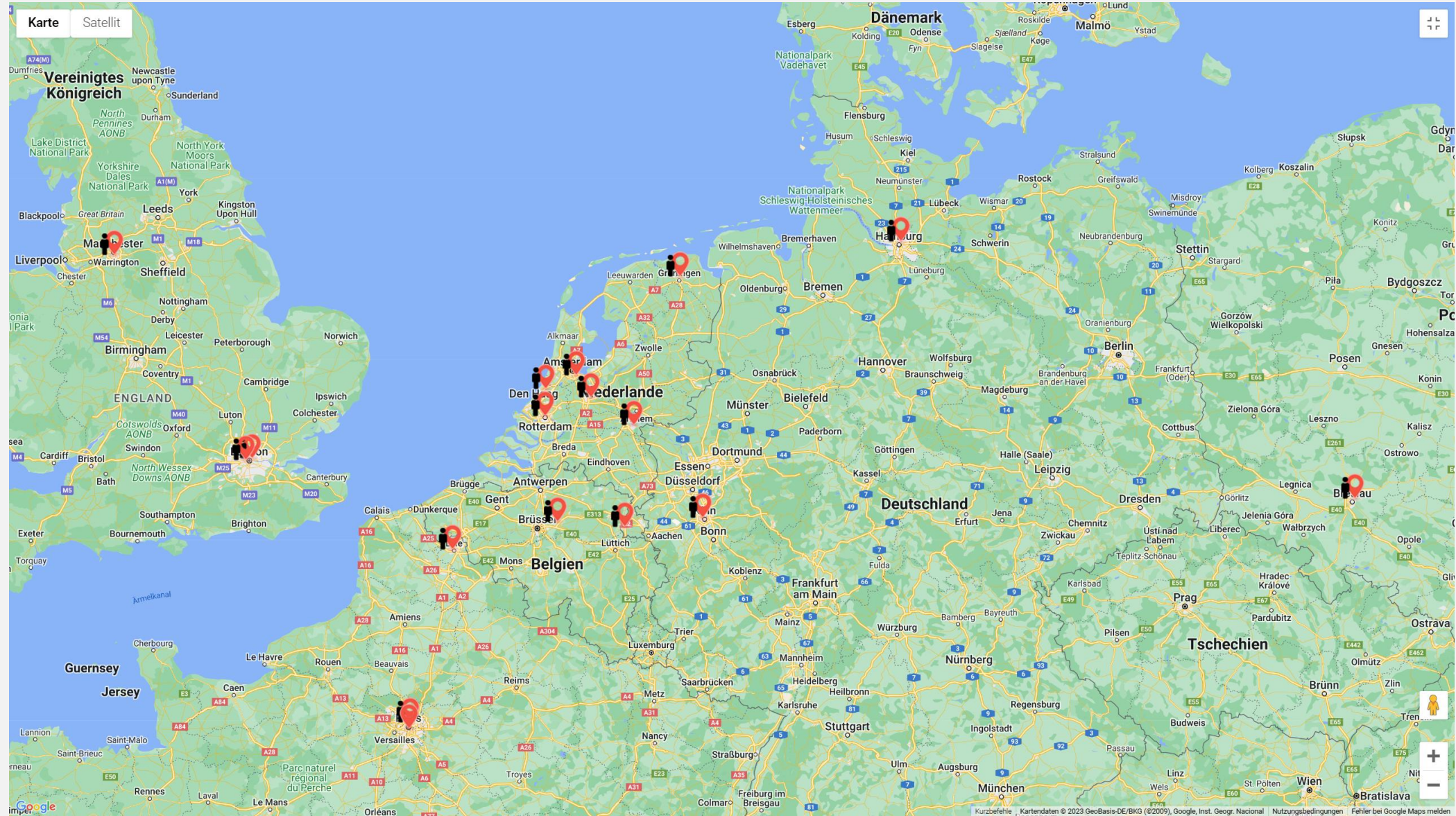


Am 28. Februar 2023 ist Tag der Seltenen Erkrankungen!

Dieser Fall zeigt folgendes:

- Die Diagnose eines M. Castleman wird häufig erst spät gestellt.
- Es empfiehlt sich, frühzeitig einen Referenzpathologen zur Rate zu ziehen.
- Es empfiehlt sich, frühzeitig entsprechende Experten oder ein Zentrum für seltene Erkrankungen zu kontaktieren.
- Die Therapie einer M. Castleman sollte in Kooperation mit einem Experten durchgeführt werden.

Nur wenige Zentren in Europa sind auf den M. Castleman spezialisiert



1954: Erstbeschreibung durch Benjamin Castleman



Case records of the Massachusetts General Hospital: Case No. 40231
B CASTLEMAN, V W TOWNE

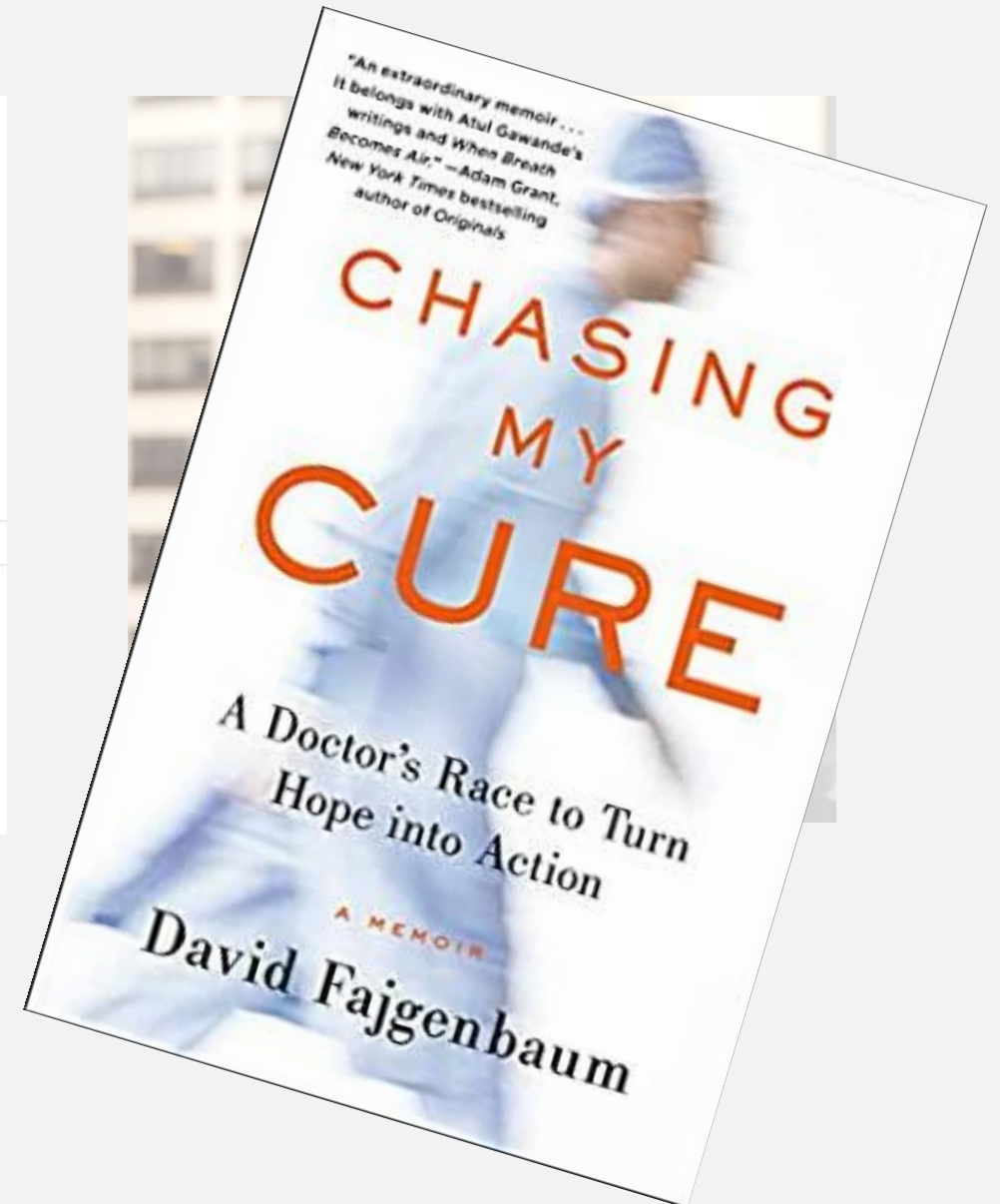
„Eine eigenartige Form der Lymphknotenvergrößerung“



Bildquelle: Massachusetts General Hospital

Morbus Castleman (Castleman-Krankheit) ist eine heterogene Gruppe von Tumoren der Lymphknoten, die auch als angiofollikuläre Lymphknoten-Hyperplasie oder Riesenlymphknoten-Hyperplasie bezeichnet werden.

Dr. David Fajgenbaum



Formen des M. Castleman

LYMPHKNOTEN MIT CASTLEMAN-TYPISCHER HISTOLOGIE

Klinisch multizentrischer M. Castleman
(≥ 2 LK-Stationen)

Klinisch unizentrischer
M. Castleman (uCD)
(1 LK-Station)

POEMS-assoziiertes
multizentrisches
M. Castleman

Idiopathisches
multizentrisches
M. Castleman (iMCD*)

HHV8-assoziiertes
M. Castleman
($>90\%$ HIV-pos.)

Hypervaskulärer Typ

Plasmazellulärer Typ

Mischtyp

*inkl. TAFRO-Syndrom
(Syn.: Castleman-Kojima-
Erkrankung):

Thrombozytopenie

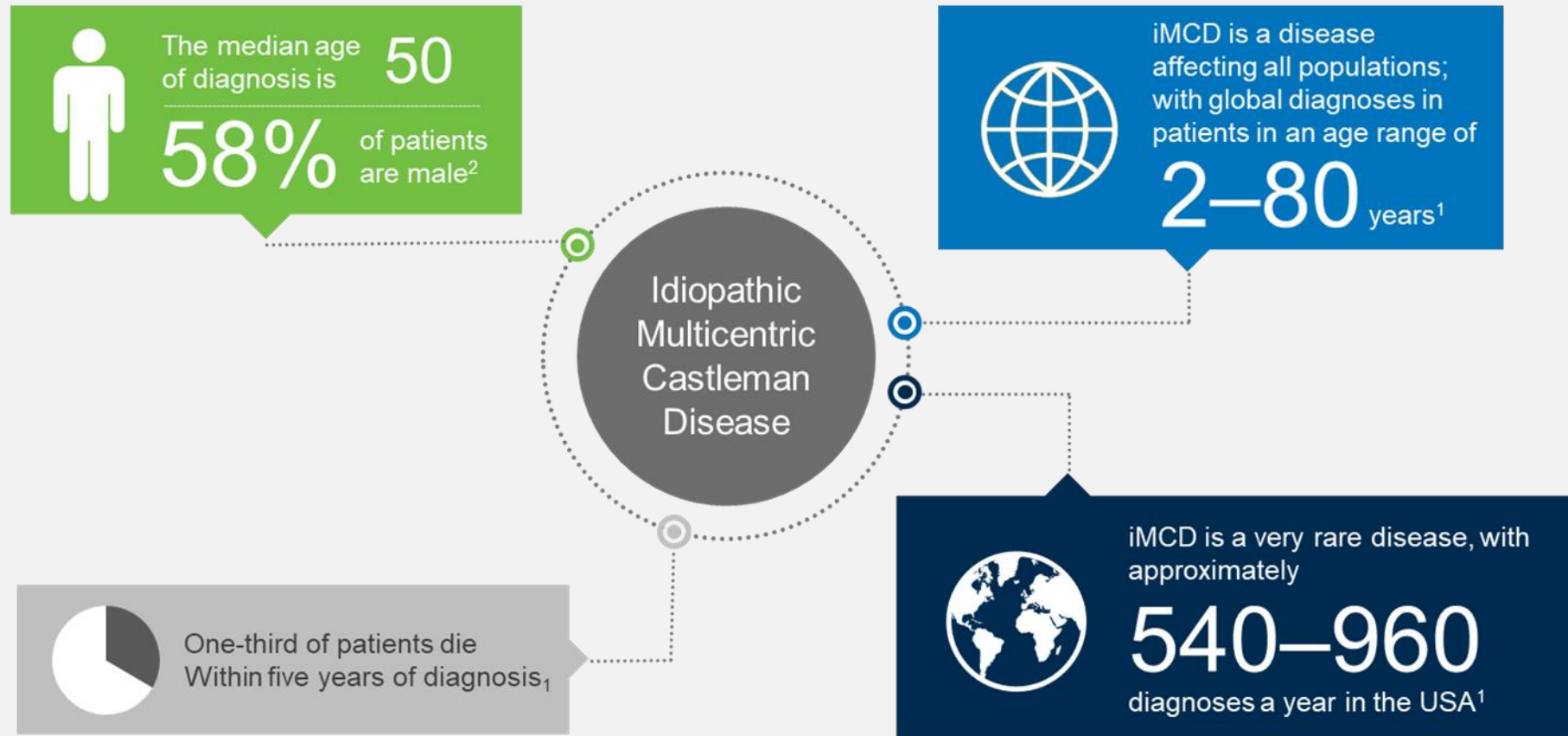
Anasarka

Fieber

Retikuläre Fibrose

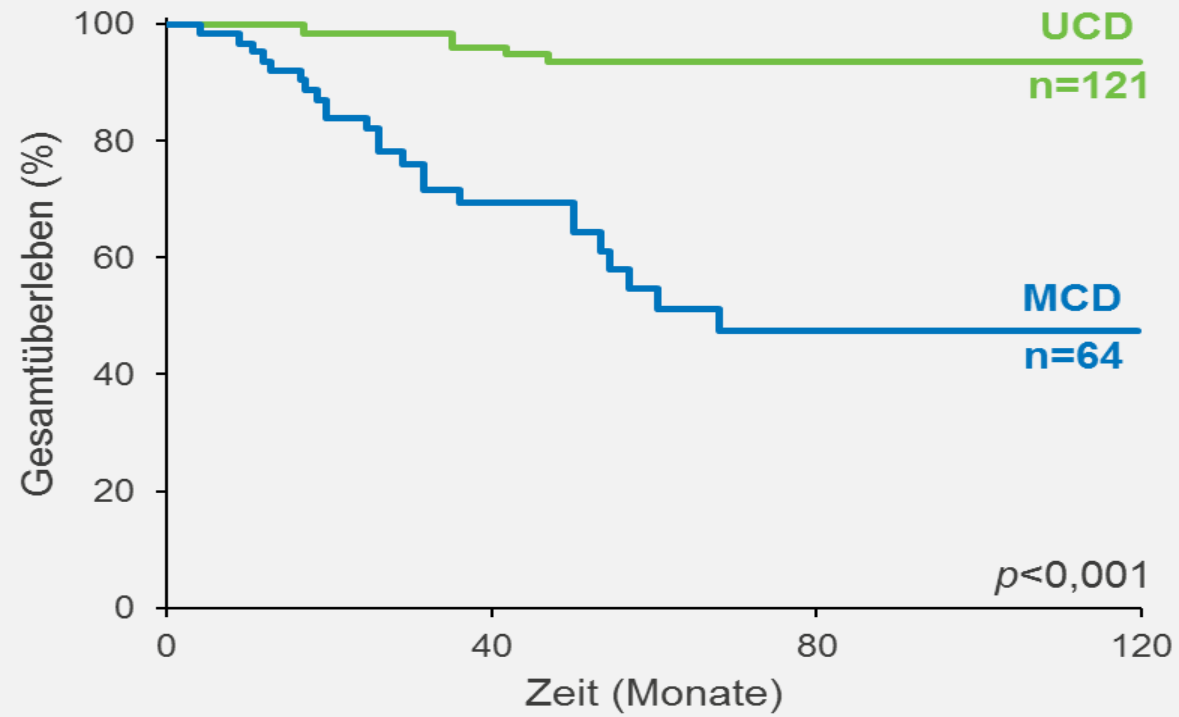
Organomegalie

Epidemiologie des idiopathischen multizentrischen M. Castleman (iMCD)



1. Fajgenbaum DC, et al. Blood 2017; 129(12): 1646–1657, 2. Liu et al. Lancet Haematol 2016; 3(4): e163–75

Prognose



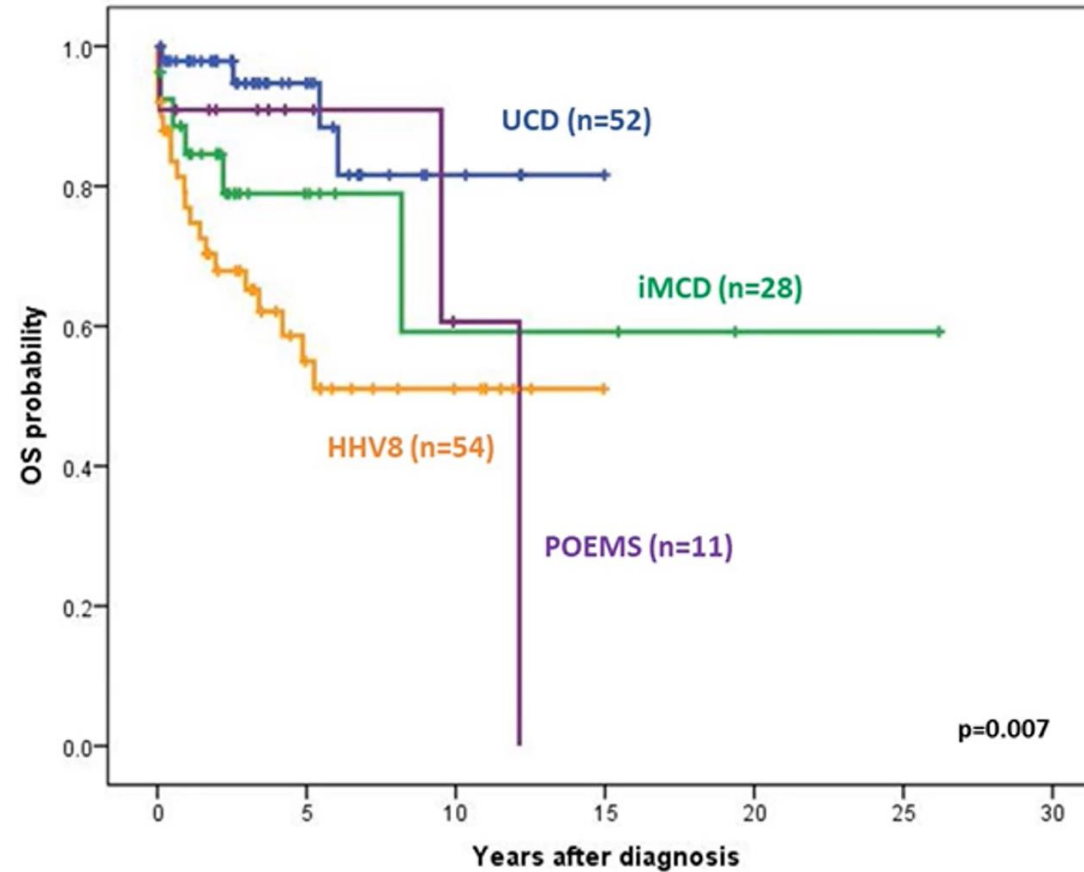
MCD=multizentrischer Morbus Casteman; UCD=unizentrischer Morbus Castleman.
Zhang X, et al. *Cancer Sci.* 2018;109(1):199-206

Prognose

Overall survival according to CD subtype

Probability of OS at 5 years (CI 95%):

- UCD: 95% (88%, 100%)
- POEMS MCD: 91% (74%, 100%)
- iMCD: 79% (62%, 96%)
- HHV8-MCD: 55% (39%, 71%)

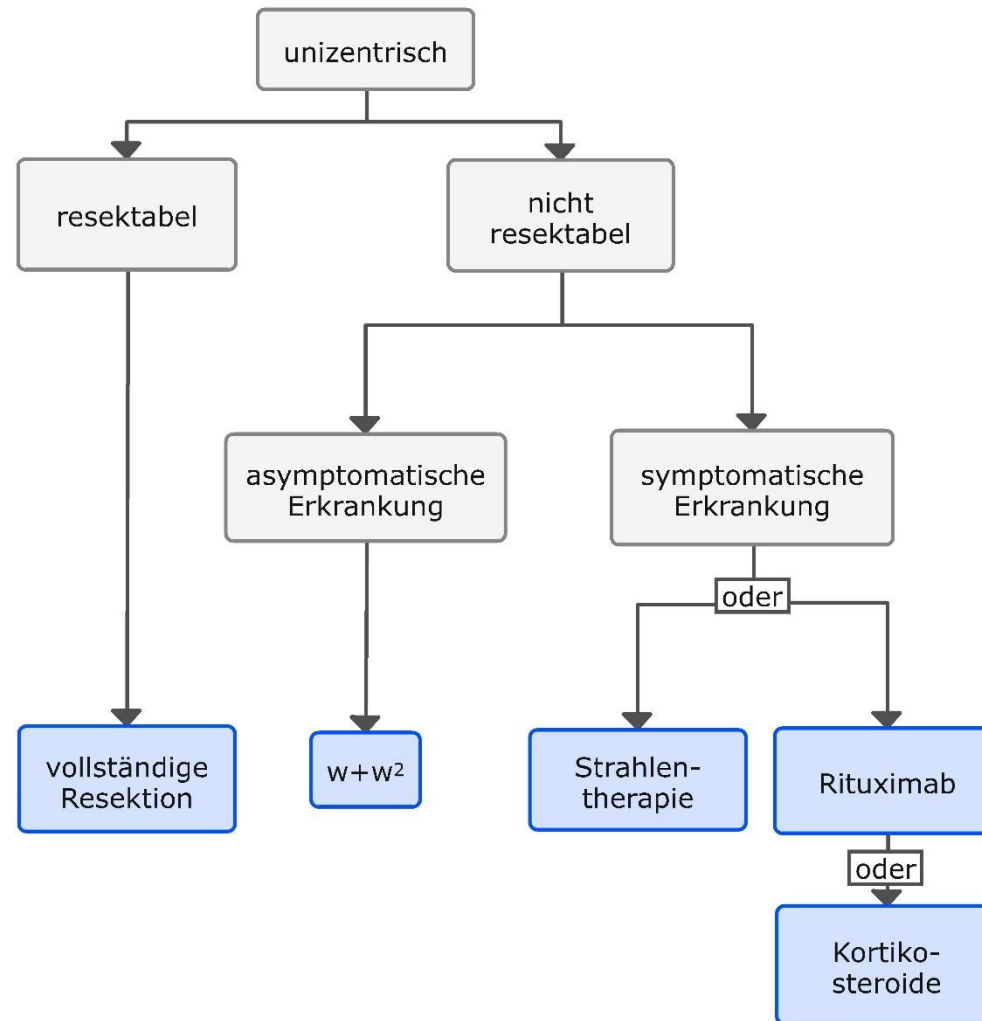


Unterschiede zwischen unizentrischem und multizentrischem MCD

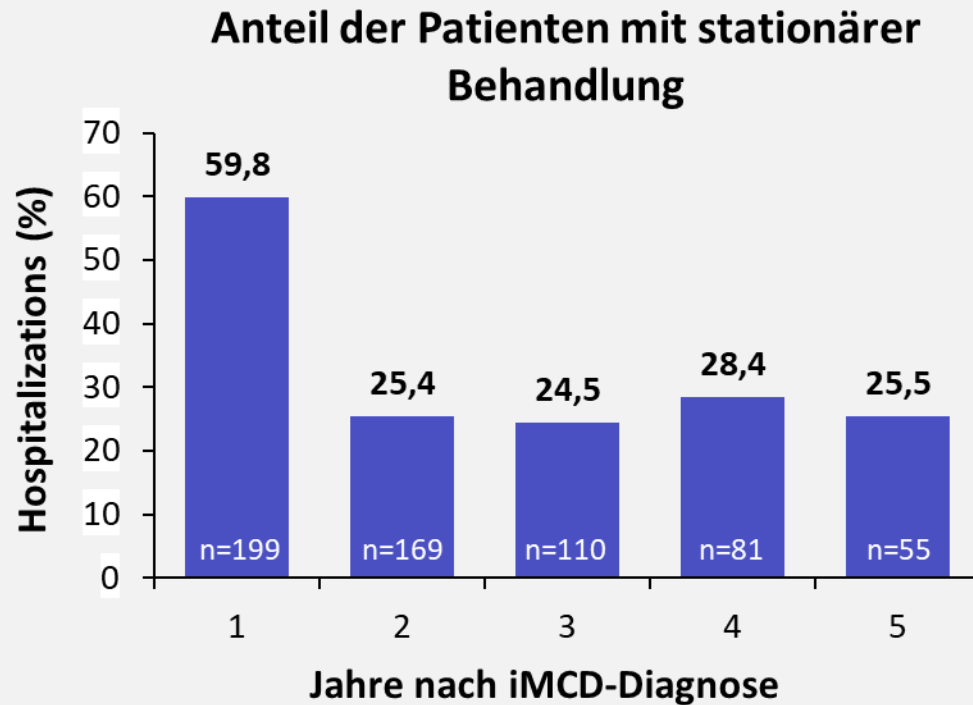
Characteristics	UCD	MCD
Localization	One site (usually the mediastinum) but can also occur in the neck or abdomen	Multifocal
Peak age	Fourth decade	Sixth decade
Symptoms	May have symptoms due to compression of vital structures ; rare systemic symptoms	Frequent systemic symptoms such as fever, night sweats, weight loss
Extent of lymphadenopathy	Central	Disseminated
Organomegaly	Rare	Frequent (particularly hepatomegaly)
Laboratory abnormalities	Occasional	Common
Histopathology	Mainly Hyaline vascular variant	Mainly Plasmacytic variant
HHV-8 association	No	Yes/No There is both HHV-8 associated MCD and non-viral (idiopathic) MCD
Therapy required	Surgery ; possibly radiation if inoperable	Various systemic therapies (chemotherapy, rituximab, and anti-IL-6 therapies such as siltuximab and tocilizumab)
Progression to lymphoma	Rare	More likely
Clinical course	Benign/indolent	Aggressive
IL-6 Upregulation	Some. B-cell germinal centers of single lymph node	Significant. Multiple lymph nodes B-cell germinal centers overexpressing IL-6 causing systemic and acute symptoms

1. Saeed-Abdul-Rahman et al. *Korean J Hematol* 2012; 47(3): 163–177. 2. van Rhee et al. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010; 8: 486–487. 3. Fajgenbaum et al. *Hematol Oncol Clin N Am* 2018; 32: 11–21. 4. Chan et al. *J Blood Med* 2016; 7: 145–158. 5. Haap et al. *Blood Rev* 2018; 32: 225–234. 6. Wang et al. *Semin Diagn Pathol* 2016; 33: 294–306. 7. Zhang et al. *Cancer Sci.* 2018;109(1):199-206. 8. Nishimoto et al. *Ann Rheum Dis* 2000;59: i21–i27 9. Yoshizaki et al. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(1): 23-36

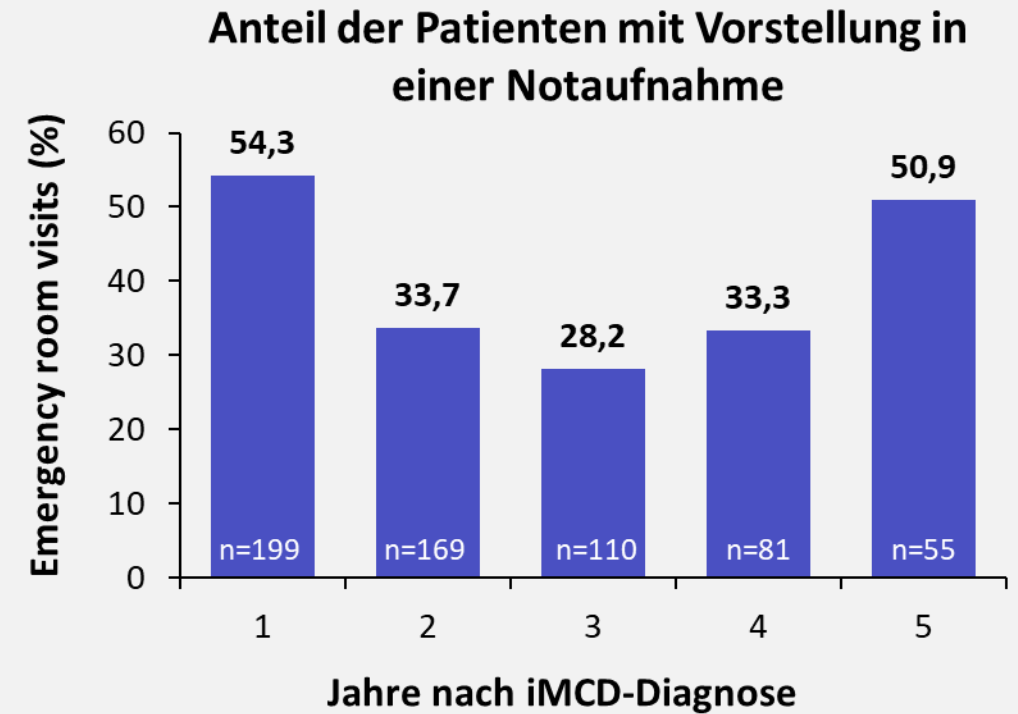
Therapiemanagement des unizentrischen MCD



Notwendigkeit einer stationären Behandlung des idiopathischen multizentrischen M. Casteleman



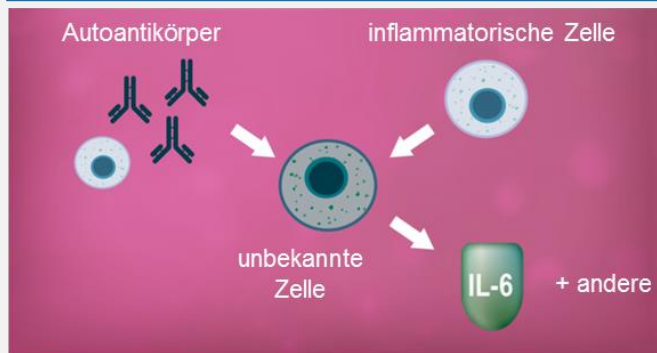
Adapted from Mukherjee *et al.* 2020.



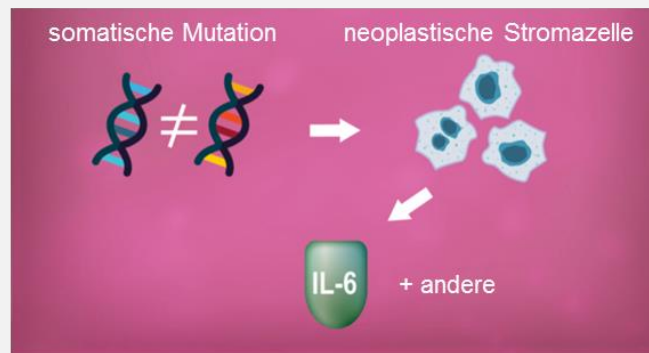
Adapted from Mukherjee *et al.* 2020.

Pathogenese des multizentrischen M. Castleman: Interleukin 6!

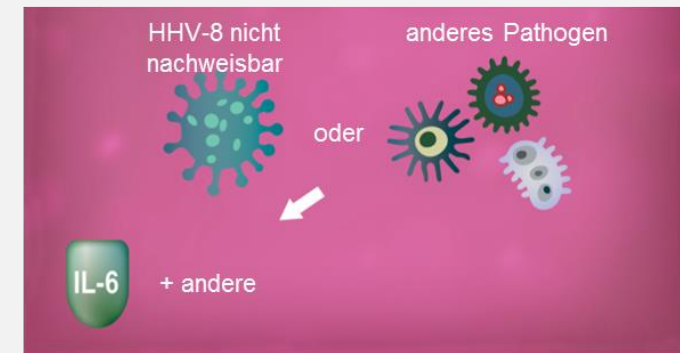
Autoimmun-/Autoinflammatorische Hypothese



Paraneoplastische Hypothese

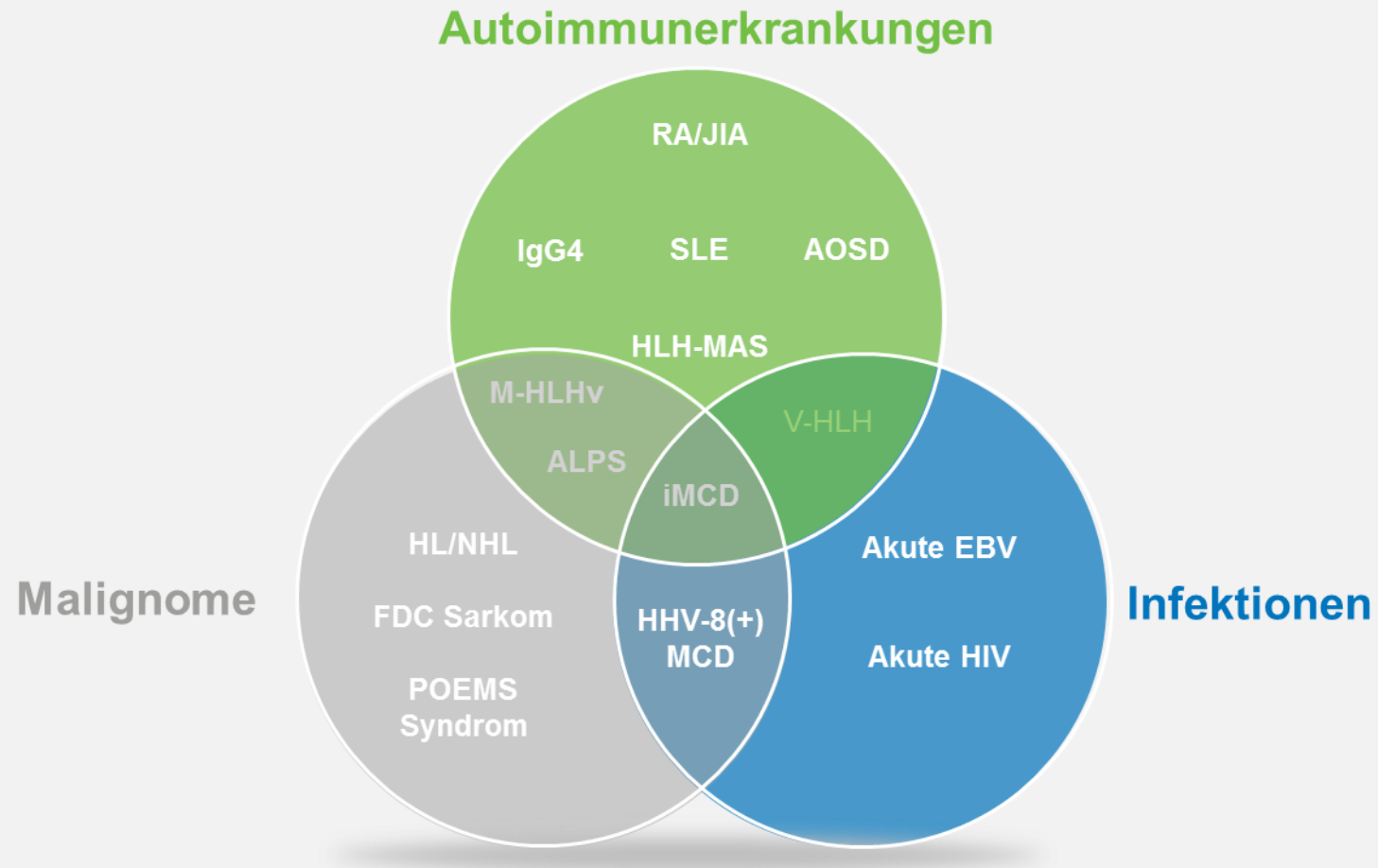


Pathogen-Hypothese



CXCL13=C-X-C-Motiv-Ligand 13; HHV-8=humanes Herpesvirus 8; IL-1 β =Interleukin-1 beta; IL-6=Interleukin-6; iMCD=idiopathischer multizentrischer Morbus Castleman.
1. Fajgenbaum DC. *Blood*. 2018;132(22):2323-2330. 2. Liu AY, et al. *Lancet Haematol*. 2016;3(4):e163-e175.

Differentialdiagnosen des M. Castleman



Differentialdiagnosen des M. Castleman

Infektionen

- Aktive HIV-Infektion
- EBV-bedingte lymphoproliferative Erkrankungen, z. B. infektiöse Mononukleose oder chronisch aktive EBV-Infektion
- Entzündung und Adenopathie bedingt durch unkontrollierte Infektionen

Autoimmun-/autoinflammatorische Erkrankungen

- Systemischer Lupus erythematodes
- Rheumatoide Arthritis
- Morbus Still des Erwachsenen (AOSD)
- Juvenile idiopathische Arthritis
- Autoimmun bedingte lymphoproliferative Syndrome
- Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom

Maligne Erkrankungen

- Lymphome (Hodgkin und Non-Hodgkin)
- Multiples Myelom
- Follikuläres dendritisches Retikulumzellsarkom
- POEMS-Syndrom

Klinik des multizentrischen M. Castleman

Organomegalie:

Hepato- und/oder Splenomegalie

Generalisierte Lymphadenopathie:

Vergrößerung mehrerer Lymphknotenregionen

Symptome:

Fieber, Nachtschweiß, Fatigue,
Gewichtsverlust



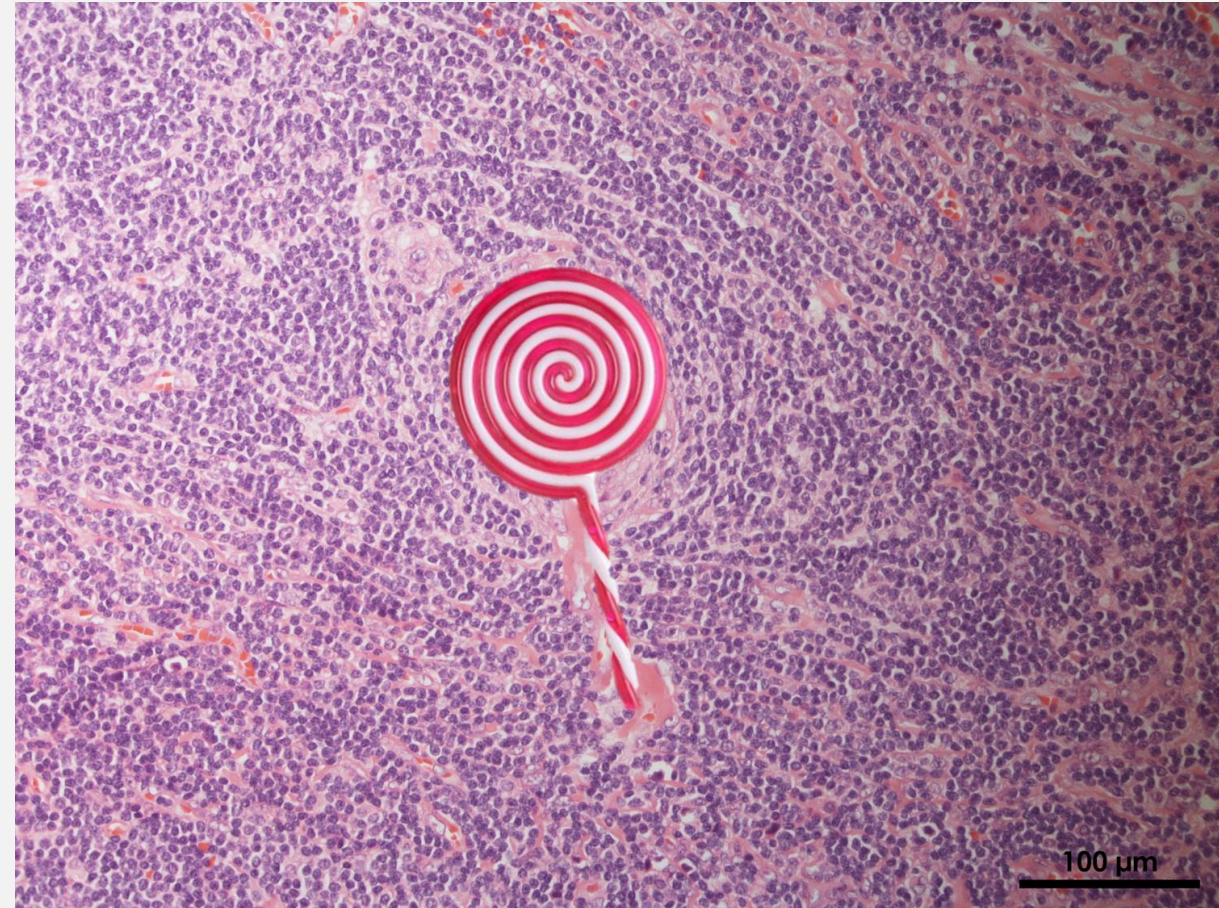
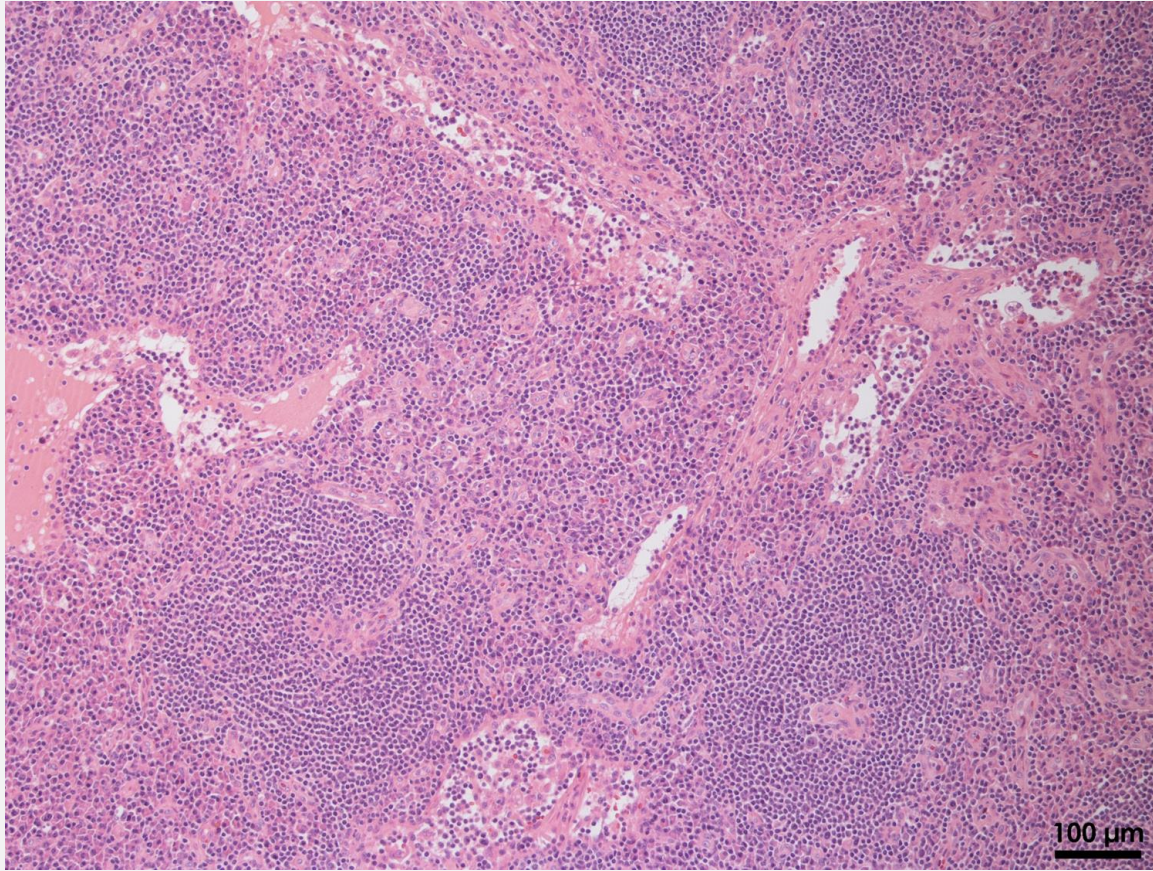
Flüssigkeitsansammlung:

Ödeme, Aszites

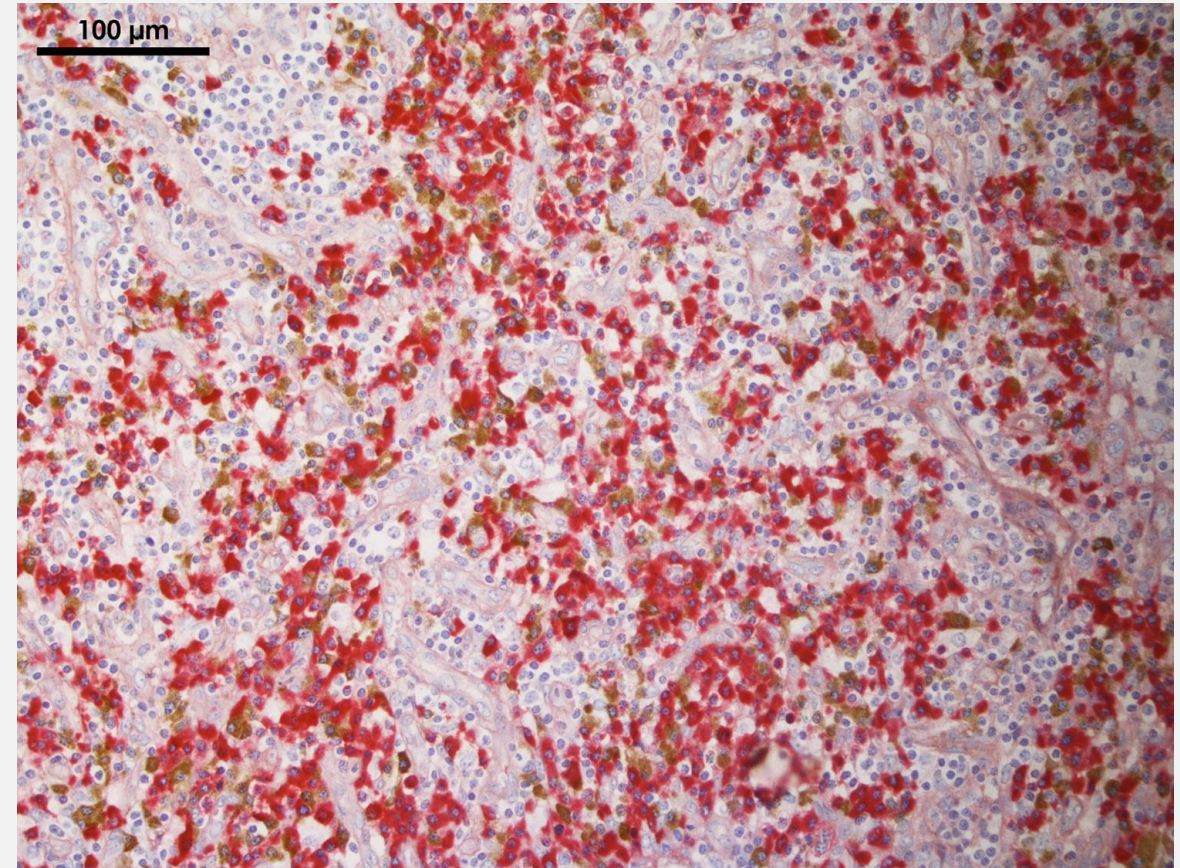
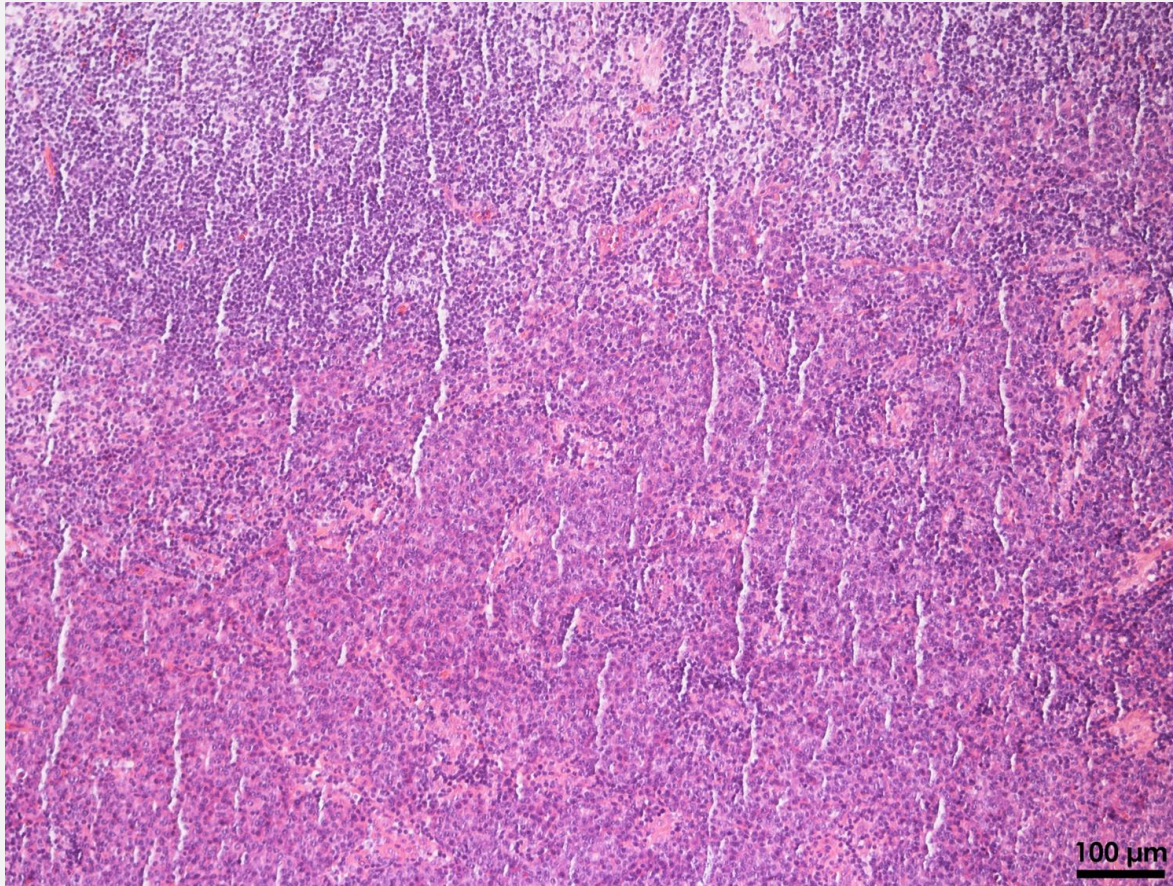
Laborveränderungen:

Anämie, Hypalbuminämie,
CRP↑

Hypervaskuläre Morphologie

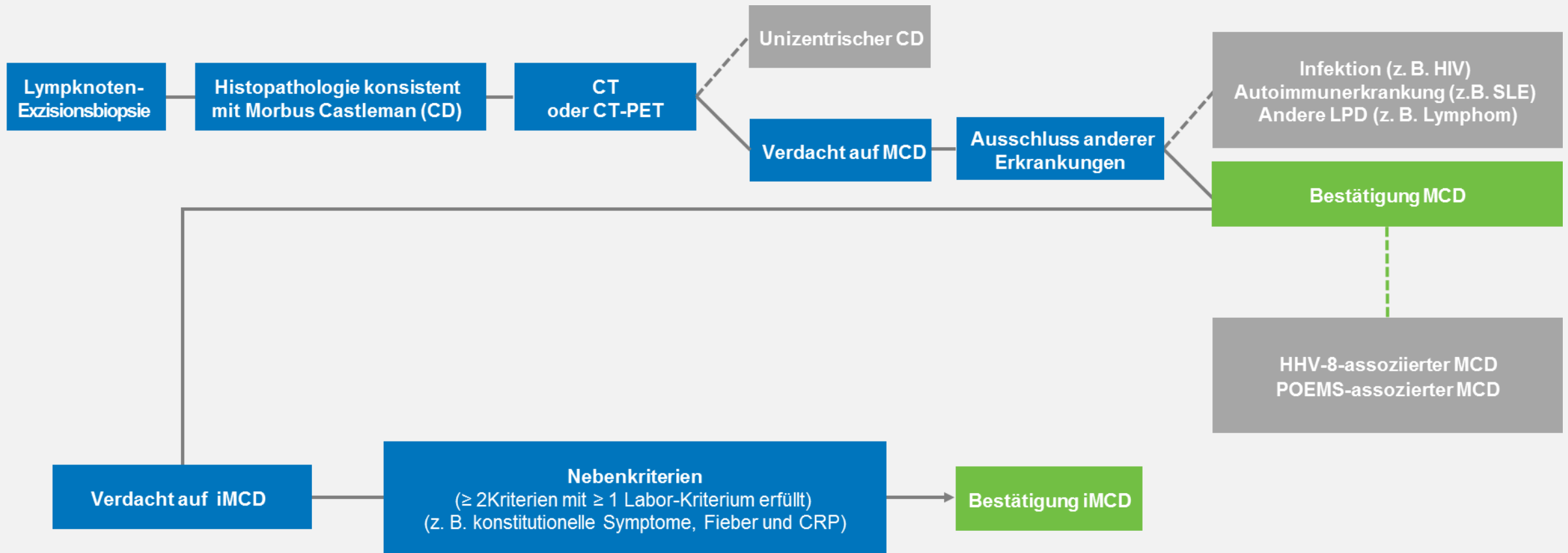


Plasmazelluläre Morphologie



Für die Diagnose des M. Castleman ist die aktive Zusammenarbeit zwischen Kliniker und Pathologen essentiell!

Vorgehen bei V.a. M. Castleman



International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease

Fajgenbaum DC, et al. Blood. 2017;129(12):1646-1657

I. Hauptkriterien (beide Kriterien müssen erfüllt sein)

1. Histopathologische Merkmale einer Lymphknoten-Exzisionsbiopsie vereinbar mit iMCD umfassen (mind. Grad 2-3 für entweder regressive Keimzentren oder Plasmazytose):
2. Vergrößerte Lymphknoten (≥ 1 cm Kurzachsendurchmesser) in ≥ 2 Lymphknotenregionen

II. Nebenkriterien (mind. 2 von 11 Kriterien und mind. 1 Labor-Kriterium erfüllt)

Klinische Kriterien

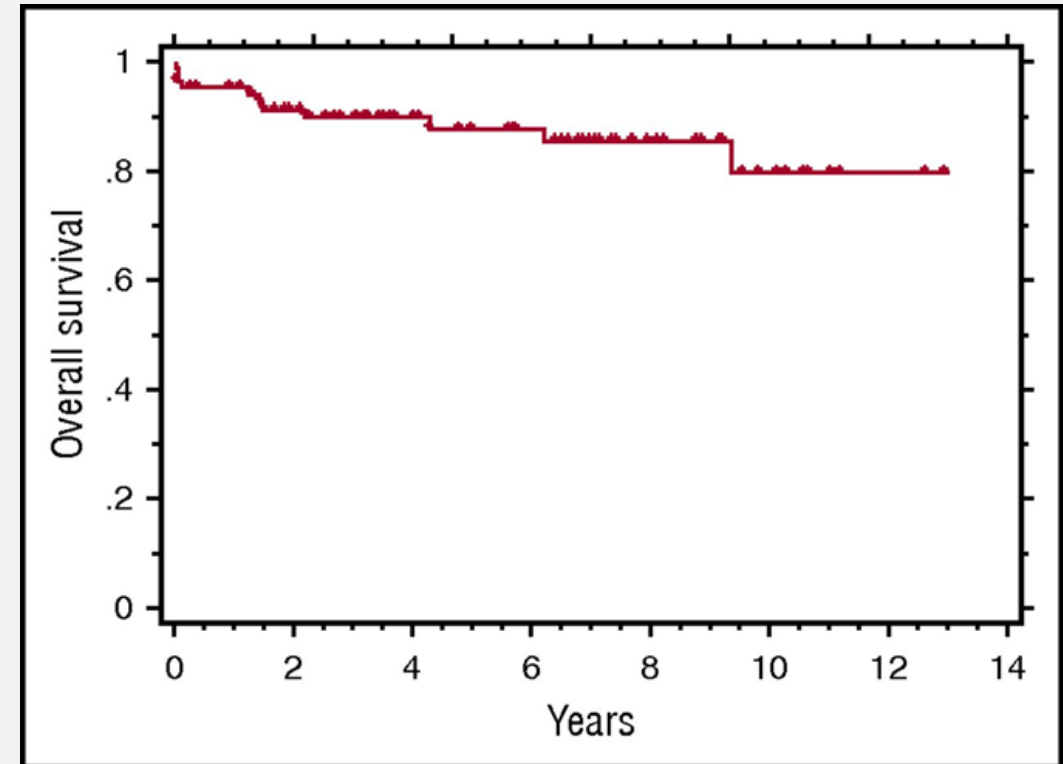
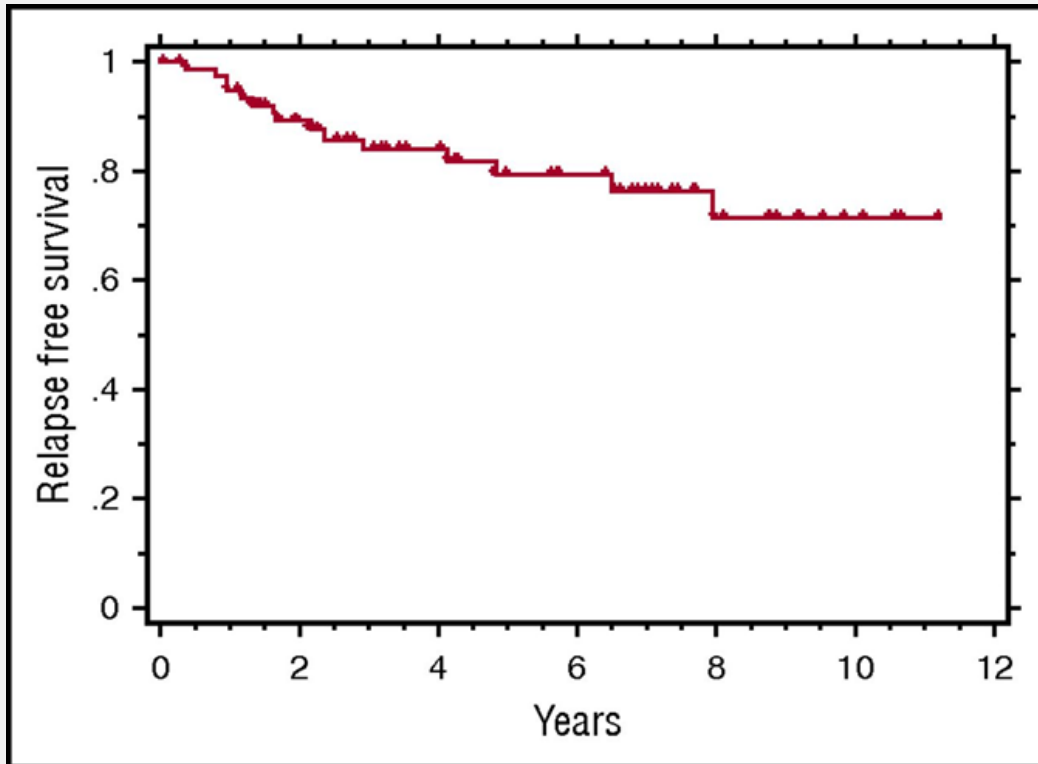
1. Konstitutionelle Symptome: Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust, Fatigue
2. Splenomegalie und/oder Hepatomegalie
3. Flüssigkeitsansammlung: Ödeme, Anasarka, Aszites oder Pleuraerguss
4. Hautveränderungen wie z. B. eruptive Kirschkämangiome oder violette Papeln
5. Lymphozytäre interstitielle Pneumonitis

Labor-Kriterien

1. Erhöhtes C-reaktives Protein (CRP)*
2. Anämie
3. Thrombozytopenie
4. Hypoalbuminämie
5. Niereninsuffizienz oder Proteinurie
6. Polyklonale Hypergammaglobulinämie

Therapie des HIV-assozierten MCD

Therapie: 4 x Rituximab 375mg/m²/Woche
bei ECOG > 2 oder Endorganschäden: zusätzlich Etoposid 100mg/m²/Woche

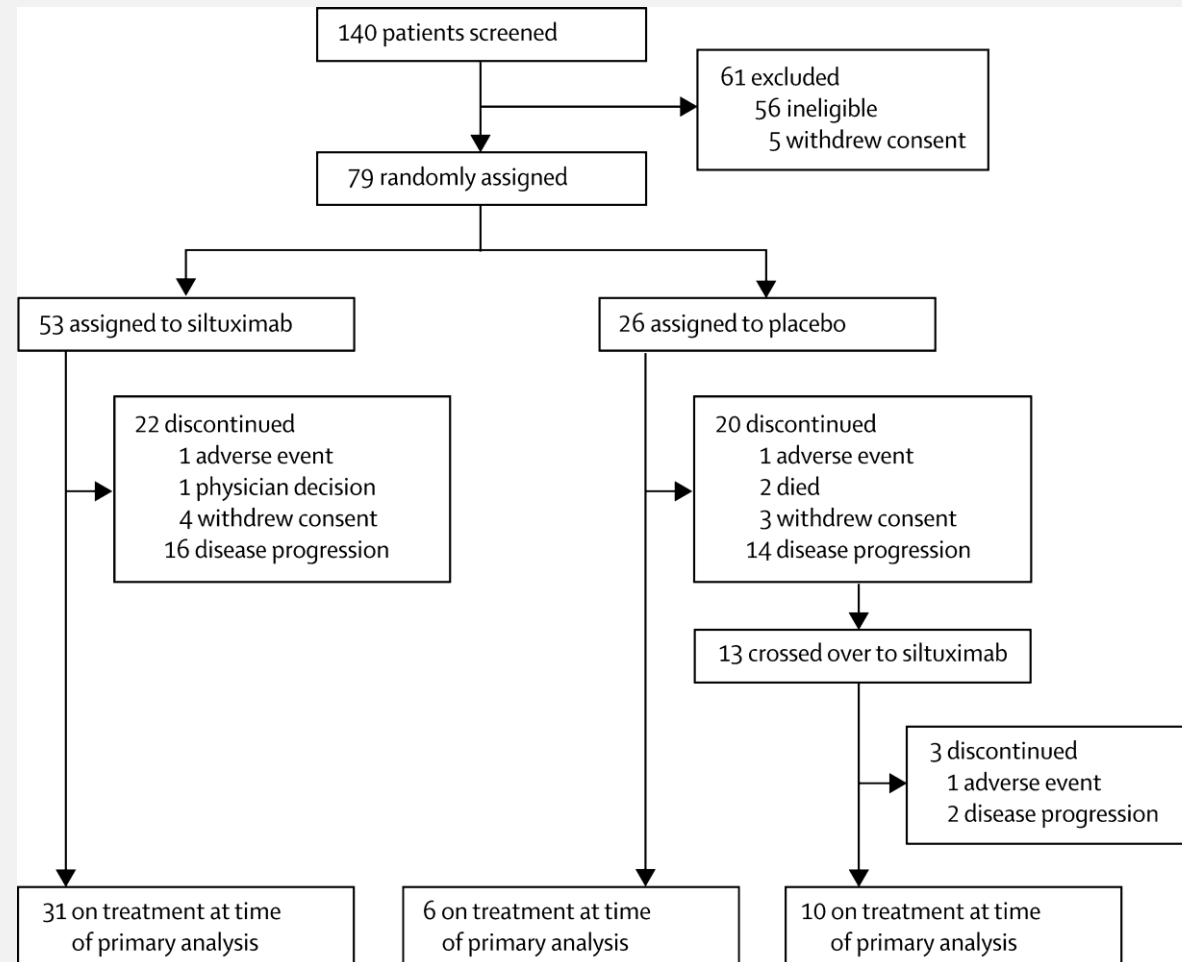


Therapie des idiopathischen MCD

THE LANCET
Oncology

Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

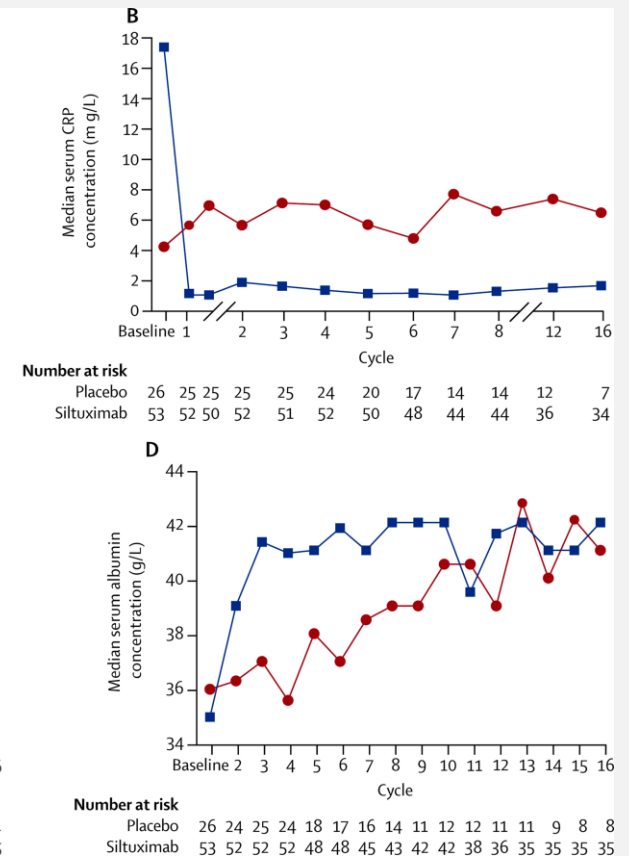
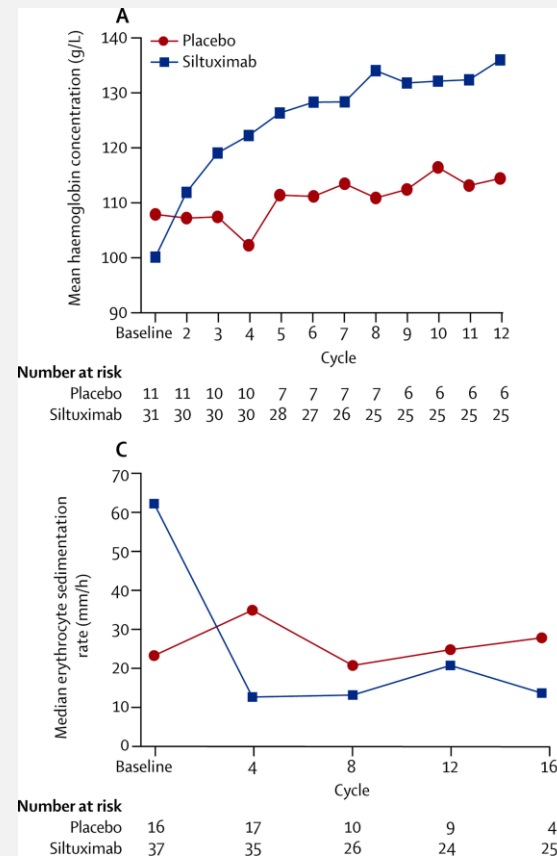
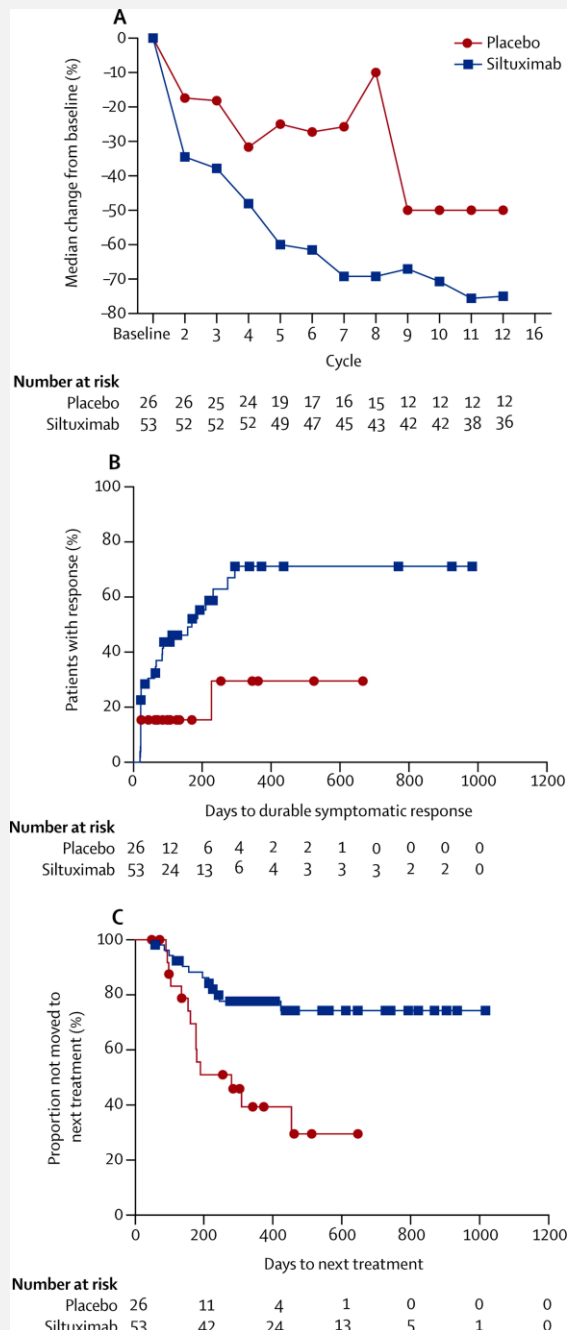
Van Rhee et al, Lancet Oncol 2014



Siltuximab 11mg/kg i.v. alle drei Wochen
oder
Placebo alle drei Wochen

Therapieansprechen (CR oder PR):
Siltuximab: 34%
Placebo: 0%

Patienten, die ansprechen, waren im
median 5,5 Jahre unter Therapie und
erhielten im Median 86 (61-112)
Applikationen.



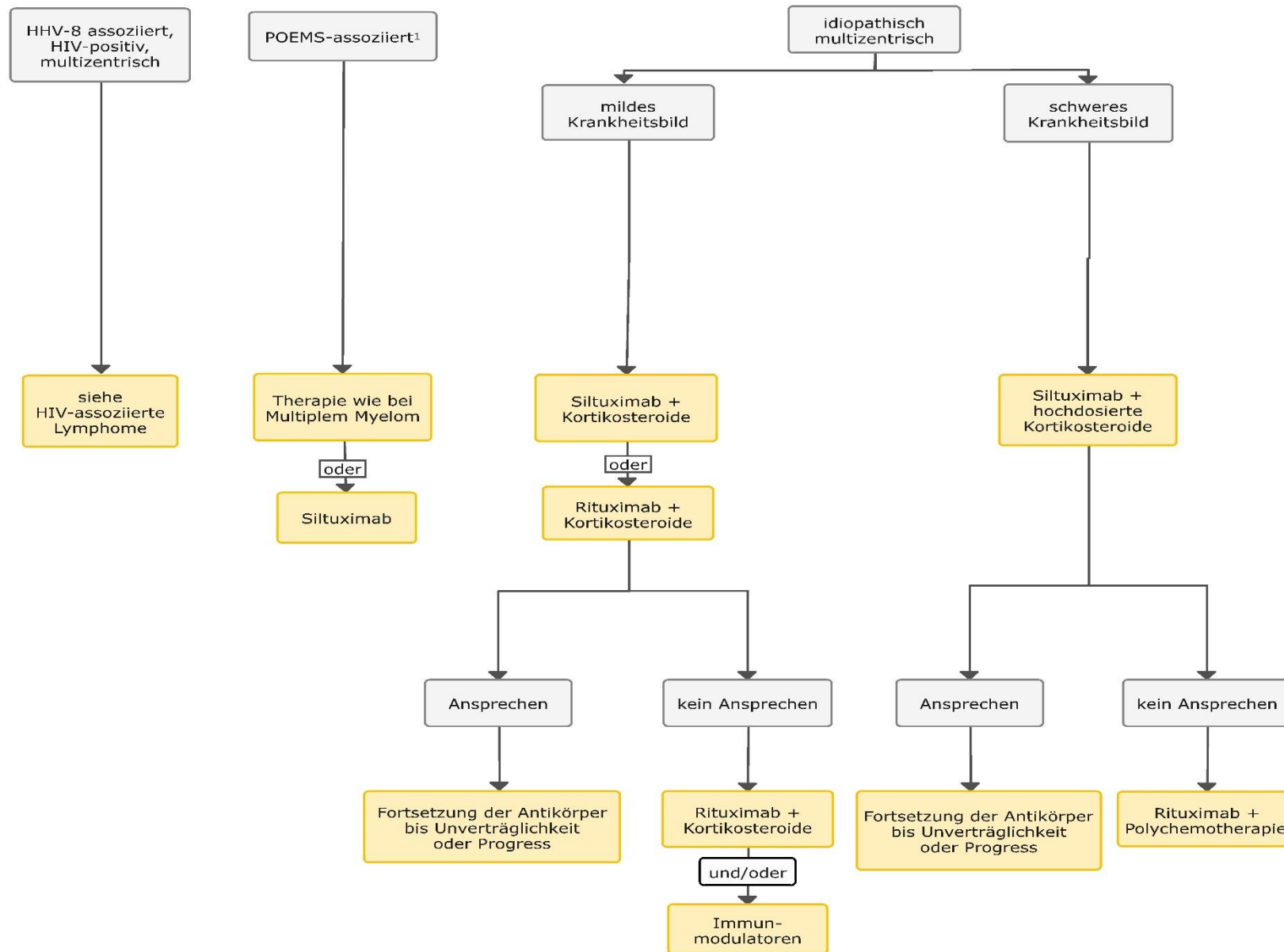
Siltuximab-Toxizitäten Grad III/IV $\geq 5\%$:
Fatigue (9%), Nachtschweiß (8%)

EMA-Zulassung von Siltuximab (Sylvant®) 2014 erfolgt!

Langzeitdaten zu Siltuximab

n=60	
Pts. with disease control after 6 years	42 (70%)
Pts. who discontinued before 6 years	18 (30%)
Pursued local siltuximab	8 (13%)
Withdrawal of consent	4 (7%)
Adverse events	2 (3%)
Progressive disease	2 (3%)
Pregnancy	1 (2%)
Physician's decision	1 (2%)

Therapiemanagement des multizentrischen MCD



Take Home Messages

- Als M. Castleman wird eine Gruppe lymphoproliferativer Erkrankungen mit charakteristischen histomorphologischen Merkmalen bezeichnet.
- Die Diagnose des multizentrischen M. Castleman sollte zügig gestellt werden. Wichtige Bestandteile der Diagnostik sind Anamnese und körperliche Untersuchung, Bildgebung, und Labor. Eine Biopsie ist zwingend erforderlich.
- Die Diagnose erfordert eine enge Kooperation zwischen Kliniker und Pathologen.
- In zahlreichen diagnostischen Merkmalen und Symptomen findet sich eine Überlappung mit autoimmunen, malignen oder infektiösen Erkrankungen.
- Die Diagnose des iMCD wird durch das Vorliegen von Haupt- und Nebenkriterien gestellt.
- Der Behandlungsalgorithmus des iMCD startet mit einer gegen Il-6 gerichteten Therapie.
- Im Rezidiv kommen verschiedene Therapieregime zum Einsatz.

Inhaltsverzeichnis

- Zusammenfassung
- Grundlagen
 - Definition und Basisinformation
 - Epidemiologie
 - Pathogenese
- Vorbeugung und Früherkennung
 - Früherkennung
- Klinisches Bild
 - Symptome
- Diagnose
 - Diagnose-Kriterien
 - Diagnostik
 - Erstdiagnose
 - Klassifikation
 - Differenzialdiagnose
- Therapie
 - Therapiestruktur
 - Erstlinientherapie
 - Unizentrischer M. Castleman (UCD)
 - HHV-8-assoziiierter / HIV-positiver Multizentrischer M. Castleman (MCD)
 - POEMS-assoziiierter Multizentrischer M. Castleman (MCD)
 - Idiopathischer Multizentrischer M. Castleman
 - Therapie im Rezidiv
 - Verlaufskontrolle und Nachsorge
 - Literatur
 - Therapieprotokolle
 - Zulassungsstatus
 - Anschriften der Experten
 - Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

Morbus Castleman

Stand:

Juni 2022

Dies ist die aktuell gültige Version des Dokuments

Erstellung der Leitlinie:

[Regelwerk](#) [Interessenkonflikte](#)

Autoren:

Kai Hübel, Christian Hoffmann, Stefan Balabanov, Marcus Hentrich, Andrea Kerkhoff, Stefan Tobias Knop, Andreas Rosenwald, Wolfgang Willenbacher, Bernhard Wörmann

Beteiligte Fachgesellschaften:



1 Zusammenfassung

Der M. Castleman ist eine seltene, lymphoproliferative Erkrankung, welche durch unterschiedliche Krankheitsbilder mit sehr variablen Verlaufsformen charakterisiert ist. Insbesondere der multizentrische M. Castleman ist eine Systemerkrankung mit zum Teil schweren Verläufen. Die Diagnose erfolgt in enger Kooperation zwischen Pathologie und behandelnden Ärzt*innen. Auch wenn sich die therapeutischen Optionen in den letzten Jahren erweitert haben, bleibt die Behandlung schwierig. Schwere, therapierefraktäre Verläufe sind möglich. Überdies ist der Erfolg einzelner Therapiemodalitäten kaum vorhersehbar.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformation

Unter der Bezeichnung Morbus Castleman (Synonyma: Castleman-Erkrankung, angiofollikuläre Lymphknoten-Hyperplasie, Riesenlymphknotenhyperplasie) wird eine seltene, heterogene Gruppe von Erkrankungen mit charakteristischen histopathologischen Veränderungen der Lymphknoten erfasst. Die Erstbeschreibung erfolgte 1954 als „lokalisierte Hyperplasie des lymphatischen Gewebes“ durch den amerikanischen Pathologen Benjamin Castleman [1]. Der M. Castleman kann sich dabei „unizentrisch“ (UCD; lokalisierter Lymphknotenbefall mit exzellenter Prognose) oder „multizentrisch“ (MCD, mindestens zwei Regionen betroffen, potentiell lebensbedrohlich) präsentieren. Je nach Ursache wird der MCD unterteilt in Virus-assoziiert (durch HHV-8, häufig im Rahmen einer HIV-Infektion), POEMS-assoziiert oder idiopathisch (iMCD).

2.2 Epidemiologie

Verlässliche Daten zur Epidemiologie des M. Castleman existieren nicht, da eine hohe Dunkelziffer auf Grund von nicht diagnostizierten Fällen vermutet wird. Daten aus den USA belegen jedoch ein häufigeres Auftreten des UCD (ca. 16 Fälle pro Millionen Patientenjahre) im Vergleich zum iMCD (ca. 5 Fälle pro Millionen Patientenjahre) [2]. Bei HIV-positiven Patient*innen liegt die Inzidenz höher (4,3 Fälle pro 10.000 Patientenjahre), mit möglicherweise ansteigender Tendenz [3].

Beim iMCD liegt das mediane Erkrankungsalter bei 50 Jahren, die Erkrankung kann jedoch in jedem Lebensalter auftreten. Männer sind mit 58% etwas häufiger betroffen als Frauen [4].

2.3 Pathogenese

Die Pathogenese des M. Castleman ist vielfach noch nicht gut verstanden. Beim UCD wird von einer klonalen Expansion nodaler Stromazellen einschließlich dysfunktionaler, follikulärer dendritischer Zellen ausgegangen [5]. Eine Assoziation mit HHV-8 findet sich beim UCD praktisch nie. Den verschiedenen Formen des MCD ist eine Überproduktion von Interleukin-6 (IL-6) gemeinsam, die Ursache für den IL-6-Anstieg ist aber zumindest bei iMCD unklar. Als weitere Pathomechanismen werden eine T-Zell-Aktivierung sowie eine Überproduktion von „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) vermutet. Für den HHV-8-positiven MCD induziert das Virus die Produktion eines viralen Interleukins, welches dem humanen IL-6 ähnelt und für die klinisch sehr eindrucksvollen „Zytokin-Stürme“ beim HHV-8-positiven MCD verantwortlich ist [6]. Beim iMCD werden drei Ursachen für die Überproduktion von IL-6 diskutiert: Autoantikörper oder inflammatorische Zellen stimulieren eine bisher nicht bekannte Zielzelle zur Produktion von IL-6, maligne Zellen induzieren die ektope Produktion von IL-6, oder bisher nicht identifizierte Viren produzieren IL-6 [7, 8]. Entscheidend ist die Rolle insbesondere von IL-6 als gemeinsamem Mediator der Symptomatik, Histopathologie und Pathogenese des MCD.

3 Vorbeugung und Früherkennung

Castleman Disease Collaborative

https://cdcn.org

OWA EVK Web.de Google Leo PubMed SAP APO Heute Wetter DIF ZEIT Akademie Orbis iTel Intranet Uniklinik Köln RKI

Physician & Researcher Sign-Up Patient & Loved One Sign-Up Get Involved

CDCCN
CASTLEMAN DISEASE COLLABORATIVE NETWORK

About Us Castleman Disease Patients & Loved Ones Physicians & Researchers Join the Fight Donate

For us, it's personal.

Co-founded by a patient (who is also a doctor) trying to save his life and others, CDCN works across multiple fronts to fight Castleman disease – a complex, deadly affliction that's frequently misdiagnosed and difficult to treat.

[Learn More](#)



[Donate](#)[Registry](#)[Samples](#)[Join](#)

The Castleman Disease Collaborative Network (CDCN) is dedicated to accelerating research and treatment for Castleman disease, a disease

Zur Suche Text hier eingeben



20°C Meist sonnig 11:17 07.07.2021



Lauf mit beim **Rare Diseases Run 2023**

Der Rare Diseases Run ist zurück! Nach einem erfolgreichen ersten Lauf im letzten Jahr, geht es in diesem Jahr mit noch mehr Vereinen und Unterstützern in die nächste Runde.

[Jetzt anmelden](#)

